

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 105 953**

⑫ Número de solicitud: **9402419**

⑬ Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 401/12**

**A61K 31/415**

**/(C07D 401/12**

**C07D 235:28**

**C07D 213:68)**

⑭

## SOLICITUD DE ADICION A LA PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **24.11.94**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.97**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.10.97**

⑱ Número de solicitud de la patente principal:  
**9102594**

⑲ Solicitante/s:  
**Centro Génesis para la Investigación S.L.**  
**Beethoven 15 sobreático 3ª**  
**08021 Barcelona, ES**

⑳ Inventor/es: **Palomo Coll, Alberto**

㉑ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

㉒ Título: **Perfeccionamientos en el objeto de la Patente de Invención 9102594 por procedimiento de obtención de compuestos derivados de piridina.**

㉓ Resumen:

Perfeccionamientos en el objeto de la Patente de Invención 9102594 por procedimiento de obtención de compuestos derivados de piridina de fórmula I, donde X es un triradical CH o N, R<sup>1</sup> ≡ H o un alcoxi, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> ≡ H, Me o metoxi, y R<sup>4</sup> ≡ 2,2,2-trifluoroetil, etil, isopropil, Me o 3-metoxipropilo (con excepciones); y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> ≡ Me: las etapas del procedimiento son: a) una cloración alílica de un Me del compuesto IV resultando el compuesto V; b) desoxigenación del compuesto de fórmula V, obteniendo el compuesto VI; c) sustitución nucleófila del radical -Cl de un Me del compuesto VI por -SR<sup>5</sup>, obteniendo el compuesto VIII; y d) sustitución nucleófila del grupo Z del compuesto VIII por -OR<sup>4</sup>, cuyo tratamiento con un ácido rinde el carboxilato IX cuya oxidación proporciona el compuesto I; esta oxidación tiene lugar en etanol por adición de una base alcalina hasta pH neutro básico y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de un catalizador.

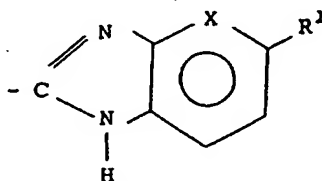
ES 2 105 953 A1

## DESCRIPCION

Perfeccionamientos en el objeto de la Patente de Invención 9102594 por "Procedimiento de obtención de compuestos derivados de piridina".

La invención se refiere a unos perfeccionamientos en el objeto de la Patente de Invención 9102594 por "Procedimiento de obtención de compuestos derivados de piridina". La citada patente principal comprende una pluralidad de reivindicaciones. El procedimiento objeto de la reivindicación 1 comprende en primer lugar una fase a) de oxidación, una fase b) de nitración, y una eventual fase de halogenación; posteriormente tienen lugar;

o bien las etapas: 1) cloración alílica del grupo metilo en posición 2; 2) desoxigenación del N-óxido; 3) sustitución nucleófila del radical -Cl del grupo metilo en posición 2 por el radical -SR<sup>5</sup>, siendo R<sup>5</sup>

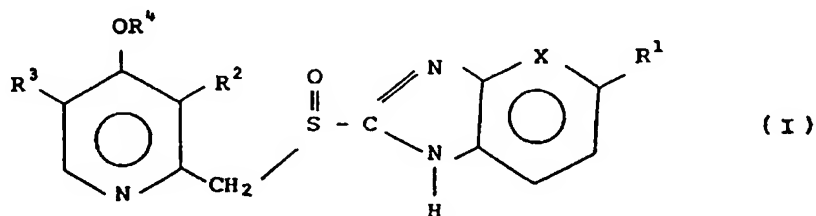


donde X es un triradical CH o N y R<sup>1</sup> es un radical hidrógeno, metoxi, difluorometoxi 2,2,2-trifluoroetoxi, isopropiloxi, 2-metilpropiloxi o ciclopropilmetiloxi; 4) sustitución nucleófila del sustituyente en posición 4 por el radical -OR<sup>4</sup>, siendo R<sup>4</sup> un radical 2,2,2-tri; 5) oxidación que proporciona el compuesto de fórmula I, de modo que las etapas 1) a 2) pueden tener lugar en un orden cualquiera;

o bien, las etapas: 1') O-acilación y subsiguiente acetoxilación del grupo metilo en posición 2; 2') hidrólisis; 3') sustitución nucleófila del radical -OH por el radical -Cl; 4') sustitución nucleófila del radical -Cl del grupo metilo en posición 2 por el radical SR<sup>5</sup>, teniendo R<sup>5</sup> la significación antes indicada; 5') sustitución nucleófila del sustituyente en posición 4 por el radical -OR<sup>4</sup>, teniendo R<sup>4</sup> el significado antes indicado; y 6') oxidación que rinde el compuesto de fórmula I.

El procedimiento objeto de la reivindicación 8 de la patente de invención 9102594 es una opción dentro del marco del procedimiento más general de la reivindicación 1, al que se acaba de hacer referencia.

Este procedimiento objeto de la citada reivindicación 8 de la patente de invención 9102594 es un procedimiento de obtención de un derivado de piridina, de fórmula I



donde:

X es un triradical CH o N,

R<sup>1</sup> es un radical hidrógeno, metoxi, difluorometoxi 2,2,2-trifluoroetoxi, isopropiloxi, 2-metilpropiloxi o ciclopropilmetiloxi,

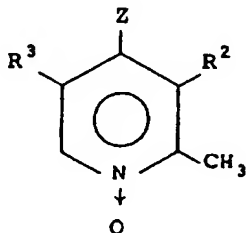
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente un radical hidrógeno, metilo o metoxi, y

R<sup>4</sup> es un radical 2,2,2-trifluoroetil, etil, isopropil, metil o 3-metoxipropilo,

exceptuando el caso en que simultáneamente: X es  $-\text{CH}=\text{}$ ;  $\text{R}^1$  es  $\text{MeO}-$ ; y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son Me, que comprende sucesivamente las siguientes etapas: a) cloración alílica del grupo metilo en posición 2 del compuesto de fórmula IV

5

10



(IV)

15

donde:

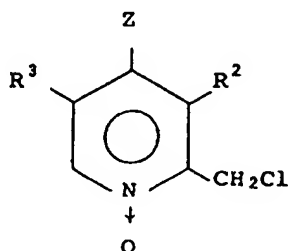
Z es un grupo nitro o halógeno, y

20

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen la significación antes indicada, por medio de su reacción con un agente halogenante, resultando el compuesto de fórmula V

25

30



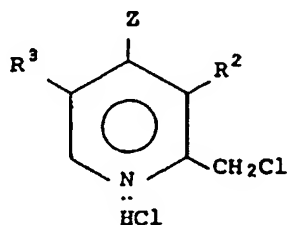
(V)

35

b) desoxigenación del compuesto de fórmula V, por medio de su reacción con un compuesto reductor, obteniéndose el compuesto de fórmula VI

40

45



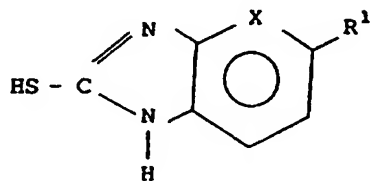
(VI)

50

c) sustitución nucleófila del radical  $-\text{Cl}$  del grupo metilo en posición 2 del compuesto de fórmula VI por el radical  $-\text{SR}^5$ , teniendo  $\text{R}^5$  la significación antes indicada, por medio de su reacción con el compuesto de fórmula VII

55

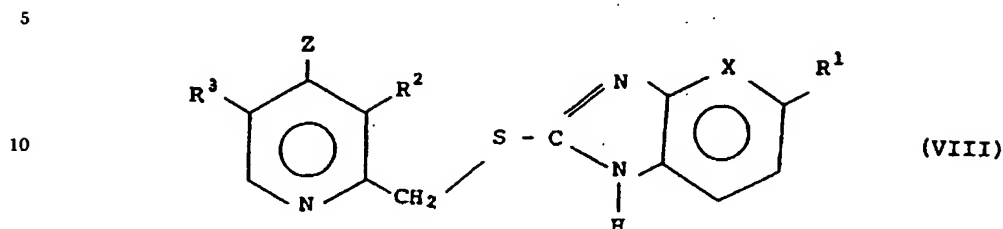
60



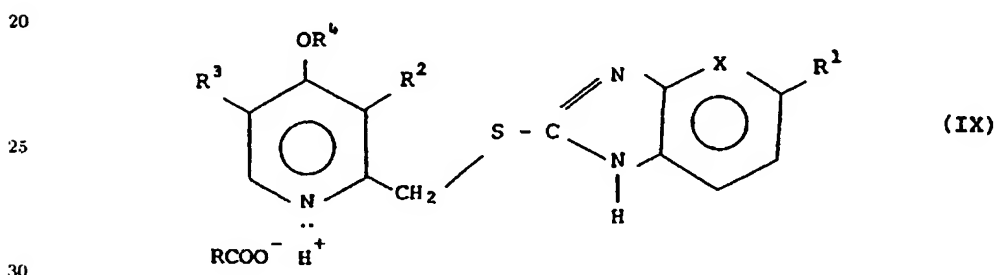
(VII)

donde:

X y R<sup>1</sup> tienen el significado antes indicado, obteniendo el compuesto de fórmula VIII



15 y d) sustitución nucleófila del grupo Z del compuesto de fórmula VIII por el radical -OR<sup>4</sup>, teniendo R<sup>4</sup> la significación antes indicada, por medio de su reacción con el alcohol de fórmula R<sup>4</sup>OH en presencia de una base, que por tratamiento con un ácido alquilcarboxílico rinde el carboxilato de fórmula IX



donde R es un radical alquilo, cuya oxidación proporciona el compuesto de fórmula I.

35 En la patente principal 9102594 se prevén unas determinadas condiciones para dicha oxidación, tales como que la misma tenga lugar en metanol por adición de una base alcalina, preferentemente un carbonato, hasta pH básico y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de un catalizador.

40 Sin embargo, se han hecho nuevos ensayos y nuevas investigaciones, las cuales han podido conducir al resultado de unas condiciones óptimas para dicha oxidación.

Estas condiciones constituyen el objeto de la presente invención, la cual se caracteriza porque dicha oxidación tiene lugar en etanol por adición de una base alcalina hasta pH neutro básico y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de un catalizador. Preferentemente esta base alcalina es bicarbonato sódico y dicho catalizador es ácido fosfotúngstico de fórmula H<sub>3</sub>(P(W<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>).xH<sub>2</sub>O. Más particularmente, según la invención, la oxidación tiene lugar en etanol por adición de bicarbonato sódico hasta pH neutro básico y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de ácido fosfotúngstico de fórmula H<sub>3</sub>(P(W<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>).xH<sub>2</sub>O.

45 A continuación, y sin ningún carácter limitativo, se aporta un ejemplo del procedimiento objeto de la invención.

#### Ejemplo

50 Se mezclan 1g (0,002830 mol) de {[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metiltio}-1H-benzimidazol y 10 ml de etanol 96 %. Se calienta el sistema a 35°C para obtener una total solución. A continuación se 55 adicionan 0,06 g de NaHCO<sub>3</sub>, 0,008 g de ácido fosfotúngstico y 1,2 ml (0,02118 mol) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50 %.

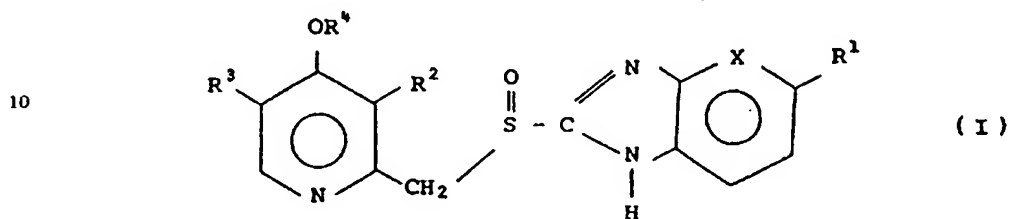
60 El sistema se mantiene en agitación durante 3 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se enfría el sistema a -20°C y se adiciona una solución de 4 g NaCl en 10 ml de agua. Se mantiene en agitación unos 30 minutos a -20°C y finalmente se filtra.

Se obtienen 0,9 g (rendimiento ≡ 86 %).

REIVINDICACIONES

1. Perfeccionamientos en el objeto de la Patente de Invención 9102594 por "Procedimiento de obtención de compuestos derivados de piridina", de fórmula I

5



15

donde:

X es un triradical CH o N,

20 R<sup>1</sup> es un radical hidrógeno, metoxi, difluorometoxi 2,2,2-trifluoroetoxi, isopropiloxi, 2-metilpropiloxi o ciclopropilmetiloxi.

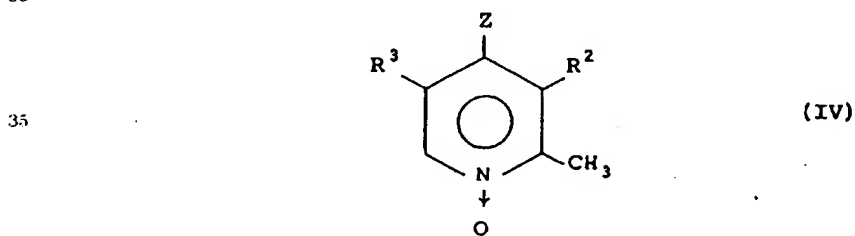
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente un radical hidrógeno, metilo o metoxi, y

R<sup>4</sup> es un radical 2,2,2-trifluoroetil, etil, isopropil, metil o 3-metoxipropilo.

25

exceptuando el caso en que simultáneamente: X es -CH=; R<sup>1</sup> es MeO-; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son Me, que comprende sucesivamente las siguientes etapas: a) cloración alílica del grupo metilo en posición 2 del compuesto de fórmula IV

30



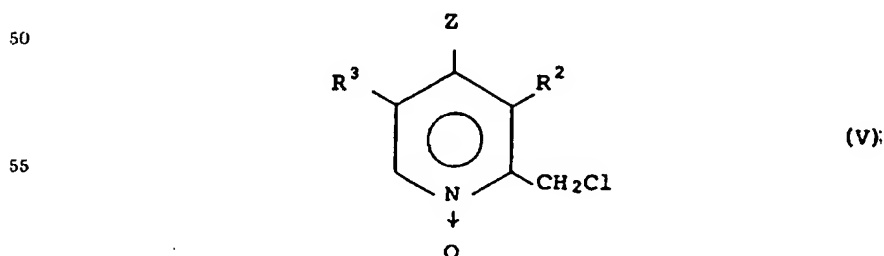
40

donde:

Z es un grupo nitro o halógeno, y

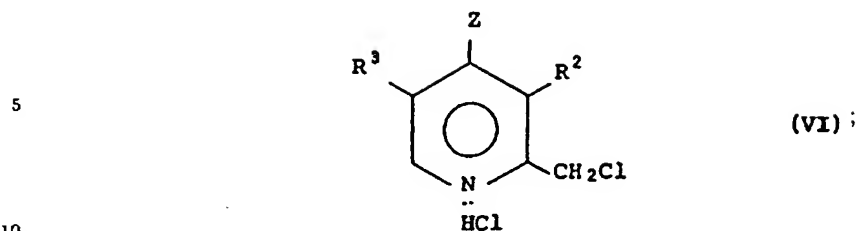
45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la significación antes indicada, por medio de su reacción con un agente halogenante, resultando el compuesto de fórmula V

50



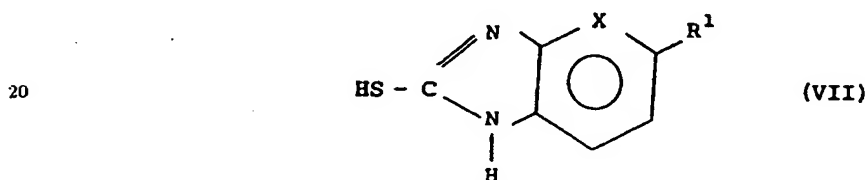
60

b) desoxigenación del compuesto de fórmula V, por medio de su reacción con un compuesto reductor, obteniéndose el compuesto de fórmula VI



c) sustitución nucleófila del radical -Cl del grupo metilo en posición 2 del compuesto de fórmula VI por el radical -SR<sup>5</sup>, teniendo R<sup>5</sup> la significación antes indicada, por medio de su reacción con el compuesto de fórmula VII

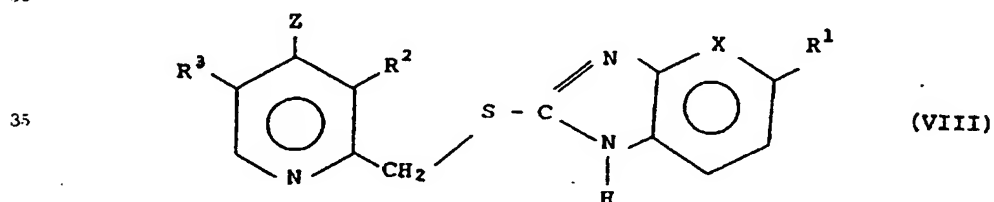
15



donde:

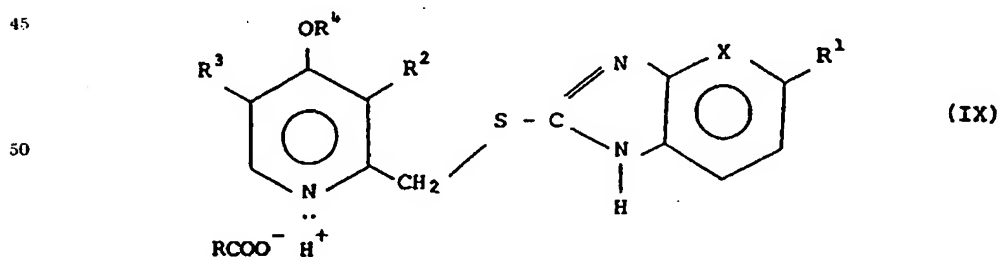
X y R<sup>1</sup> tienen el significado antes indicado, obteniendo el compuesto de fórmula VIII

30



y d) sustitución nucleófila del grupo Z del compuesto de fórmula VIII por el radical -OR<sup>4</sup>, teniendo R<sup>4</sup> la significación antes indicada, por medio de su reacción con el alcohol de fórmula R<sup>4</sup>OH en presencia de una base, que por tratamiento con un ácido alquilcarboxílico rinde el carboxilato de fórmula IX

45



donde R es un radical alquilo, cuya oxidación proporciona el compuesto de fórmula I, caracterizado porque dicha oxidación tiene lugar en etanol por adición de una base alcalina hasta pH neutro básico y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de un catalizador.

60 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha base alcalina es bicarbonato sódico.

## ES 2 105 953 A1

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque dicho catalizador es ácido fosfotúngstico de fórmula  $H_3(P(W_3O_{10})_4).xH_2O$ .

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 3, caracterizado porque dicha oxidación tiene lugar en etanol por adición de bicarbonato sódico hasta pH neutro básico y de  $H_2O_2$  en presencia de ácido fosfotúngstico de fórmula  $H_3(P(W_3O_{10})_4).xH_2O$ .

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 105 953

⑫ N.º solicitud: 9402419

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 24.11.94

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 401/12 // A61K 31/415, (C07D 401/12, 235:28, 213:68)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES-8404993-A (AKTIEBOLAGET) * Páginas 2-10 *	1
A	ES-8607288-A (TAKEDA) (01.11.86) * Todo el documento *	1-4
A	ES-2023609-A (INKE) (16.01.92) * Todo el documento *	1-4
A	ES-8604202-A (LAB. RUBIO) (01.06.86) * Todo el documento *	1-4

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

<b>Fecha de realización del informe</b> 15.09.97	<b>Examinador</b> M. Ojanguren Fernández	<b>Página</b> 1/1
---	---	----------------------